

201128184A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成24(2012)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成24(2012)年3月

目 次

I	班員構成	1
II	総括研究報告	
	稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究	3
	研究代表者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授	
III	分担研究報告	
	[稀少難治性皮膚疾患疫学調査]	
	臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患の性・年齢分布、性比、及び膿疱性乾癬の発症・再発誘因	21
	研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授	
	稀少難治性皮膚疾患のリスク因子に関する検討－膿疱性乾癬の文献的考察の経過報告	31
	研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授	
	稀難皮研究班の研究成果を元に現行膿疱性乾癬・臨床調査個人票を見直す	39
	研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授	
	[天疱瘡]	
	ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究	45
	研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授	
	研究協力者 谷川瑛子 慶應義塾大学医学部皮膚科学 講師	
	ファージ提示法を用いた腫瘍随伴性天疱瘡患者からのデスマグレイン3に対するモノクローナル抗体の解析	49
	研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授	
	発症前に検出される抗Dsg前駆体抗体の臨床的特徴とEDTA処理ELISA法を用いた分子生物学的特徴の検討	53
	研究分担者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 准教授	
	天疱瘡における遺伝的背景の検索	57
	研究協力者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科遺伝性皮膚疾患研究室 テニュアトラック准教授	
	有核細胞発現デスマコリン1-3 (Dsc 1-3) リコンビナント蛋白を用いた新しいELISAの開発と各種天疱瘡血清中の抗Dsc 1-3抗体の検出	59
	研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授	
	BP230型水疱性類天疱瘡の臨床と抗原解析	67
	研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授	
	[膿疱性乾癬]	
	膿疱性乾癬(汎発型)の機序解析-脂質代謝とビタミンD3	79
	研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授	
	膿疱性乾癬の病態解明とその対策に向けて	
	－S100A8/A9タンパク質の新規受容体の探索とその機能解析(1)－	85
	研究分担者 許 南浩 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 教授	
	研究協力者 阪口政清 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 准教授	

膿疱性乾癬の病態解明とその対策に向けて	
- S100A 8 / A 9 タンパク質の新規受容体の探索とその機能解析 (2) -	93
研究分担者 許 南浩 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野	教授
研究協力者 阪口政清 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野	准教授
膿疱性乾癬および尋常性乾癬における IL-33 の発現に関する研究	101
研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学皮膚科学	准教授
DNA マイクロアレイ解析による汎発性膿疱性乾癬の病因解析	105
研究分担者 武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚学分野	教授
ゲノムワイドな遺伝的相関解析による乾癬感受性遺伝子の同定～他人種との比較～	111
研究協力者 小澤 明 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学	教授
膿疱性乾癬における血中 YKL-40 (Chitinase 3-like-1) とサイトカイン濃度の相関	115
研究協力者 山西清文 兵庫医科大学皮膚科学	主任教授
汎発性膿疱性乾癬に対する顆粒球吸着療法の有効性と安全性の検討	119
研究分担者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科	教授
膿疱性乾癬を含む好中球性皮膚疾患に対する顆粒球吸着除去療法	123
研究協力者 金蔵拓郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学	教授
乾癬の発症に関わるサイトカイン	127
研究協力者 佐野栄紀 高知大学医学部皮膚科	教授

[表皮水疱症]

VII型コラーゲンリコンビナントタンパクを用いた劣性栄養障害型表皮水疱症患者 における遺伝子型-表現型の相互関係の解析	131
研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野	教授
研究協力者 西江 渉 北海道大学大学病院皮膚科	講師
ケラチン5のヘッド領域およびコイル1A領域境界部にアミノ酸置換を生じた単純型 表皮水疱症の解析	137
研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野	教授
研究協力者 西江 渉 北海道大学大学病院皮膚科	講師
表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植	145
研究分担者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座	教授
表皮水疱症治療を目指した骨髄由来間葉系幹細胞の損傷皮膚集積メカニズムの解明	149
研究分担者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学	教授
先天性表皮水疱症に対する造血幹細胞移植法の開発	151
研究分担者 小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	教授
細胞積層技術を用いた脈管組込み培養皮膚作製法の開発	155
研究分担者 白方裕司 愛媛大学医学部附属病院先端医療創生センター	准教授
細胞積層技術を用いた迅速培養皮膚作製法の開発	159
研究分担者 白方裕司 愛媛大学医学部附属病院先端医療創生センター	准教授
表皮水疱症患者の外用療法に関する現状	163
研究分担者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野	准教授

[先天性魚鱗癬様紅皮症]

ヒト胎生期表皮における先天性魚鱗癬様紅皮症の病因蛋白、NIPAL 4、CYP 4 F22、 lipoxygenase-3 の発現パターンの検討と魚鱗癬様紅皮症の病態解明	169
研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野	教授

表皮融解性母斑 (epidermolytic nevus) の生検皮膚組織からの抽出DNAを用いたケラチン遺伝子変異の同定	173
研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野 教授	
粘着テープ剥離角層をもちいた魚鱗癬症候群、特にNetherton症候群と炎症型peeling skin症候群の鑑別	177
研究分担者 山本明美 旭川医科大学皮膚科 准教授	
Inside-outside皮膚バリア構造の電子顕微鏡レベルでの新しい可視化方法	181
研究分担者 山本明美 旭川医科大学皮膚科 准教授	
水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の皮疹形成機序についての検討	
表皮細胞におけるIL-33の発現について	185
研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学皮膚科学 准教授	
水疱型魚鱗癬様紅皮症患者皮膚より誘導したiPS細胞から表皮細胞を誘導する試み	189
研究分担者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 准教授	
先天性魚鱗癬様紅皮症に効果的な外用剤についての検討	193
研究協力者 須賀 康 順天堂大学浦安病院皮膚科 教授	
研究分担者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 教授	

[医療情報提供と啓発]

医療情報提供と啓発のための疾患パンフレット作成	195
研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授	
稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発活動について	205
研究協力者 濱田尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室 講師	
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班ホームページの改変と充実	
医療者・患者の双方向の情報共有を目指して	211
研究代表者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授	

[生体試料収集]

生体試料収集システム創成2011	213
研究分担者 武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授	

IV 臨床調査個人票改訂版

天疱瘡	283
膿疱性乾癬	287
表皮水疱症	291

V 研究成果の刊行に関する一覧表

295

VI 平成23年度総会プログラム

315

平成23年度第1回総会プログラム	
平成23年度第2回総会プログラム	

[I]

班 員 構 成

班 員 構 成

研究者名		研究実施場所	職 名	主な研究分担
研究代表者	岩月啓氏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野	教授	稀少難治性皮膚疾患 総括 (診断基準、ガイドライン、臨床病態)
研究分担者	天谷雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	教授	天疱瘡 総括 (発症機序、ガイドライン、治療開発)
	青山裕美	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野	准教授	天疱瘡 (発症機序)、先天性魚鱗癬様紅皮症 (発症機序)
	照井 正	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野皮膚科学	教授	膿疱性乾癬 総括 (発症機序と治療)
	許 南浩	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野	教授	膿疱性乾癬 (発症機序)
	小宮根真弓	自治医科大学医学部皮膚科学	准教授	膿疱性乾癬 (発症機序、生物学製剤治療)、先天性魚鱗癬様紅皮症 (発症機序)
	清水 宏	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野	教授	遺伝性皮膚疾患、先天性表皮水疱症 総括 (遺伝子診断)
	玉井克人	大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座	教授	表皮水疱症 (細胞治療、骨髄幹細胞移植)、医療情報提供と啓発
	金田安史	大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学	教授	表皮水疱症 (幹細胞治療)
	小島勢二	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	教授	表皮水疱症 (骨髄幹細胞移植)
	白方裕司	愛媛大学医学部附属病院先端医療創生センター	准教授	表皮水疱症 (培養表皮移植法)
	池田志孝	順天堂大学医学部皮膚科学	教授	先天性魚鱗癬様紅皮症 総括 (発症機序と統計)、顆粒球除去療法
	秋山真志	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学	教授	先天性魚鱗癬様紅皮症 (発症機序)、症例レジストリ・コホート調査 総括
	山本明美	旭川医科大学医学部皮膚科学講座	准教授	先天性魚鱗癬様紅皮症 (発症機序)
	橋本 隆	久留米大学医学部皮膚科学教室	教授	天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点、医療情報提供と啓発 総括
	武藤正彦	山口大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授	生体試料収集 総括、膿疱性乾癬 (薬理作用にかかわる遺伝的背景)
	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学	准教授	稀少難治性皮膚疾患の統計学、疫学
研究協力者	谷川瑛子	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	講師	天疱瘡診断基準・重症度判定、天疱瘡治療、リツキシマブ自主臨床試験
	下村 裕	新潟大学大学院医歯学総合研究科遺伝性皮膚疾患研究室	テニュアトラック准教授	天疱瘡 (遺伝的背景解析)
	小澤 明	東海大学医学部専門診療学系皮膚科学	教授	膿疱性乾癬 (病因遺伝子ゲノム解析、医療情報提供と啓発)
	山西清文	兵庫医科大学皮膚科学	教授	膿疱性乾癬 (新規バイオマーカー) と先天性魚鱗癬様紅皮症 (診断法の開発)
	佐野栄紀	高知大学医学部皮膚科	教授	膿疱性乾癬 (遺伝的背景と薬剤感受性遺伝子解析)
	金蔵拓郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学	教授	膿疱性乾癬 (治療、顆粒球除去療法)
	阪口政清	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野	准教授	膿疱性乾癬 (細胞増殖と炎症機序解明)
	西江 涉	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野	講師	表皮水疱症 (遺伝子診断)
	須賀 康	順天堂大学浦安病院皮膚科	教授	先天性魚鱗癬様紅皮症 (病態解析)
	濱田尚宏	久留米大学医学部皮膚科学教室	講師	先天性魚鱗癬様紅皮症、天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点、医療情報提供と啓発

[II]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

研究代表者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授

研究要旨 天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬と魚鱗癬様紅皮症の4疾患群について、1) 臨床疫学統計と臨床調査個人票改訂、2) 遺伝・病因的調査、3) 病態解明、4) 診断・治療法開発、5) ガイドライン改訂、6) 情報公開・啓発、7) 診療費用実態調査を実施し、8) 生体試料収集の管理・運用を目指して横断的な共同事業組織を検討した。

1) 臨床疫学統計と臨床調査個人票改訂

受給対象3疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床調査個人票を用いた疫学統計を継続した。臨床調査個人票を改訂し、付随する診断支援態勢を検討した。Webによる症例登録と追跡調査を順次実施している。将来的には、生体試料バンクともリンクさせたデータベースを計画している。

2) 遺伝・病因的調査

天疱瘡のゲノムワイド遺伝的相関解析（GWAS）に向けての研究組織を検討した。表皮水疱症の遺伝型／表現型解析を推進した。膿疱性乾癬や乾癬のGWAS結果から、G蛋白連結型受容体（GPCR）遺伝子を含む4個の疾患感受性候補遺伝子解析を実施した。先天性魚鱗癬症候群の遺伝型／表現型解析データを蓄積している。

3) 病態解明

- ①天疱瘡：ファージ提示法を用いて天疱瘡および腫瘍随伴性天疱瘡の抗Dsg3モノクローナル抗体の機能を解析した。病因性および非病因性抗体の解析を実施した。Aireノックアウトマウスにて中枢性免疫学的寛容が破綻する機序を報告した。
- ②膿疱性乾癬：乾癬の病態に関わるS100A9の新規受容体としてR8 α とR9を見出し、S100A8受容体R8 β を同定した。DNAマイクロアレイおよび遺伝子多型解析から、膿疱性乾癬の発症要因として好中球酵素の活性制御に加え、IL-8の制御が重要であることが示唆された。表皮細胞におけるIL-33発現の消失が、膿疱化に関連している可能性が示唆された。乾癬モデルマウスを用いた解析により、IL-23/Th17シグナルが表皮細胞・免疫細胞間クロストークを介して乾癬の病態を形成することを明らかにした。
- ③表皮水疱症：各種ミスセンス変異を有するリコンビナントCOL7タンパクを作成し、発症メカニズムの解明を試みた。遺伝子型／表現型解析から、重症型単純性表皮水疱症のDowling-Meara型の発症機序の一因を解明した。骨髄間葉系幹細胞のc-kit陰性／PDGFR α 陽性細胞分画は、多分化能を有し、7型コラーゲンを供給するが、皮膚への遊走にはSDF-1 α /CXCR4システムが重要であることが明らかとなった。
- ④魚鱗癬様紅皮症：先天性魚鱗癬様紅皮症の病因蛋白CYP4F22は、発達過程のヒト表皮の角化開始において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。水

疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は、培養表皮細胞に機械的刺激を加えることにより、PGE2、IL-8、IL-18、IL-33などのマスト細胞活性化因子が産生誘導されること、変異ケラチン導入細胞では正常ケラチン導入細胞にくらべ炎症性サイトカインの産生が高いという結果が得られた。表皮細胞に発現するIL-33には新しいsplice variantが存在することが明らかとなった。患者由来iPS細胞を作成し表皮細胞の誘導を試みた。

4) 診断・治療法開発

①天疱瘡：認定基準および重症度基準を国際基準に基づき改訂し、臨床調査個人票に反映させた。類天疱瘡診療ガイドラインの草案をまとめた。病因性天疱瘡抗体をより正確にモニターできる改良ELISA法を考案した。鑑別診断に有用なデスマコリンELISA法の開発に着手している。天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡を含む自己免疫性水疱性疾患の血清学的診断拠点としての役割を果たした。ステロイド療法により臨床症状が改善しない天疱瘡患者に対する抗CD20抗体（リツキシマブ）の自主臨床試験を実施中である。

②膿疱性乾癬：血清S100A8/A9の臨床検査意義を論文報告した。血中YKL-40（Chitinase 3-like 1（CHI3L1））レベルが、膿疱性乾癬患者の重症度を反映するマーカーとして有用であることを報告した。顆粒球吸着療法（GCAP療法）の有効性と安全性について多施設共同試験を施行した。膿疱性乾癬に対するTNF α 阻害薬療法の有効性と安全性の検証を継続中である。

③先天性表皮水疱症：3次元積層化培養法を用いて線維芽細胞表面にナノ薄膜を形成し、真皮層を形成することができた。このモデルを応用し、線維芽細胞層に脈管細胞を組み込む真皮再構成を開発中である。骨髄幹細胞移植療法の導入に向けて、臨床プロトコール作成を開始し、安全性向上のためにブスルファン血中濃度測定系を確立した。表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床試験の準備を進めた。

④魚鱗癬様紅皮症：魚鱗癬の低侵襲性スクリーニング法である粘着テープ剥離角層サンプルを用いたコルネオデスマソーム構成分子の免疫染色法と、タイトジャンクションのバリア機能解析に有用と思われる電顕および免疫電顕法を開発した。魚鱗癬様紅皮症患者の皮膚病変部パラフィン切片のDNAから、病因遺伝子変異の同定が可能であることを示した。先天性魚鱗癬様紅皮症に対する低分子量ヒアルロン酸ナトリウム（HANa）の効果を検討した。

5) ガイドライン改訂

受給対象疾患の診療ガイドラインはすでに初版を上梓したが、順次、改訂作業を実施中。ガイドライン英訳化を進めている。

6) 情報公開・啓発

平成22年度に作成した8種類の「一般・患者向け」と「医療者向け」パンフレットを全国の主要医療施設、患者団体、公開講座へ配布し、難病情報センターと研究班ウェブサイト上でPDF版として公開した。

7) 診療費用実態調査

表皮水疱症および水疱性先天性魚鱗癬様紅皮症患者における「在宅難治性皮膚疾患指導管理料」と「特定保健医療材料」の医療費について班員施設で調査した。

8) 生体試料収集の管理・運用

医薬基盤研究所・難病研究資源バンクとの連携のもと、稀少難治性皮膚疾患（岩月班）と神経皮膚症候群（大塚班）の7疾患群（天疱瘡、膿疱性乾癬、先天性表皮水疱症、先天性魚鱗癬様紅皮症、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症）に関する多施設共同の生体試料収集を促進するために、MTA提供総合システムを併せた新たな組織体制を提案した。

研究分担者名（所属機関名）

天谷 雅行（慶応大学・教授）
橋本 隆（久留米大学・教授）
青山 裕美（岡山大学・准教授）
照井 正（日本大学・教授）
許 南浩（岡山大学・教授）
小宮根真弓（自治医科大・准教授）
清水 宏（北海道大学・教授）
金田 安史（大阪大学・教授）
小島 勢二（名古屋大学・教授）
池田 志孝（順天堂大学・教授）
山本 明美（旭川医科大学・准教授）
黒沢美智子（順天堂大学・准教授）
武藤 正彦（山口大学・教授）
玉井 克人（大阪大学・教授）
白方 裕司（愛媛大学・准教授）
秋山 真志（名古屋大学・教授）

研究協力者名（所属機関名）

小澤 明（東海大学・教授）
山西 清文（兵庫医科大学・教授）
佐野 栄紀（高知大学・教授）
金蔵 拓郎（鹿児島大学・教授）
須賀 康（順天堂浦安・教授）
谷川 瑛子（慶応大学・講師）
阪口 政清（岡山大学・准教授）
濱田 尚宏（久留米大学・講師）
下村 裕（新潟大学・准教授）
西江 渉（北海道大学・講師）

A. 研究目的

稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、魚鱗癬様紅皮症）の克服には、病因・病態解析と治療開発が急務である。本研究班は、天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬

と魚鱗癬様紅皮症の4疾患群の病因・病態研究、臨床統計調査、生体試料収集と、治療開発のための自主臨床試験を実施している。皮膚科と異分野が共同で研究を遂行し、班員を中心に難病医療の診療拠点として情報発信と啓発を実施している。

1. 研究班共通の研究課題

- 1) 永続的全国調査（臨床調査個人票による）
- 2) 班員による症例登録の実施
- 3) 生体試料収集事業と症例登録との連結（遺伝子リファレンスライブラリーを含む）の推進。
- 4) 国際分類・診断基準に基づく臨床個人調査票改訂
- 5) 新規治療を組み入れた診療ガイドライン改訂と英訳化
- 6) 難病診療拠点として診断技術・医療情報提供と啓発を継続。
- 7) 診療実態調査：「在宅難治性皮膚疾患指導管理料」と「特定保健医療材料」の実施状況の把握

2. 各研究対象疾患の研究目的

①天疱瘡

- 1) 発症要因のゲノム解析準備
- 2) 動物モデルを用いた自己抗体産生機序解明
- 3) 病因性抗体測定に有用な新規検査法及び血清診断拠点としての役割
- 4) 抗CD20抗体（リツキサン）の自主臨床治験を継続。

②膿疱性乾癬

- 1) 疾患・薬剤感受性遺伝子の解析

- 2) 炎症メディエーター解析
- 3) TNF α 阻害薬治療の症例集積
- 4) 顆粒球除去療法 (GCAP) の自主臨床試験の総括。

③表皮水疱症

- 1) 遺伝子型／表現型解析を集積
- 2) 培養皮膚移植療法の改良
- 3) 間葉系幹細胞の皮膚への遊走機序解明
- 4) 骨髄幹細胞移植治療の安全性向上を目指したプロトコール検討
- 5) 骨髄間葉系幹細胞移植の自主臨床試験準備。

④魚鱗癬様紅皮症

- 1) 責任遺伝子と臨床病型の比較検討
- 2) 患者由来iPS細胞の表皮角化細胞分化誘導と異常遺伝子修復の試み
- 3) 治療を目標にした角層機能・恒常性保持因子の解明

B. 研究方法

1. 共通研究課題

- 1) 永続的全国調査：臨床調査個人票を用いた臨床疫学統計をする（黒沢ら）。
- 2) 症例登録の実施：Web入力による症例登録を継続し、各疾患群における中期的観察項目を抽出する（青山、秋山ら）。
- 3) 生体試料収集事業の推進：遺伝子・生体試料リファレンスライブラリーとしての知財を管理・運用するために、生体試料バンクと臨床データをリンクさせた整備を進める（青山、秋山、武藤ら）。
- 4) 臨床個人調査票改訂：現代の医療水準に照らして、各疾患群の診断精度を向上させ、重症度分類を可能にし、国際的にも通用する臨床調査個人票に改訂する（各分科会）。
- 5) 診療ガイドライン改訂：生物学製剤、細胞療法、新規医療技術を組み入れた診療ガイドラインに改訂し、順次、英訳を進め、将来の国際的臨床試験にも対応する準備を進める（各分科会）。
- 6) 難病診療拠点、情報提供と啓発：難病

診断支援のために班員施設の診断的検査拠点化と診療支援ソフトを開発する。医師・患者の双方向情報共有を推進し、難病医療に取り組む（各分科会）。

- 7) 診療実態調査：平成22年の診療報酬改訂の「在宅難治性皮膚疾患指導管理料」と「特定保健医療材料」の実施状況の把握し、特に、重症例に対する診療費用の実態を調査する（青山、岩月ら）。

2. 疾患別研究方法

(天疱瘡)

- 1) 発症機序解明：天疱瘡動物モデルとAireノックアウトマウスを用いた中枢性（胸腺）免疫寛容破綻機序を論文報告する（天谷ら）。ファージ提示法および抗原修飾法による天疱瘡抗体エピトープ解析を行う（天谷、青山）。
- 2) 遺伝・病因的解析：GWASにむけて生体試料収集と運用の準備を行う（下村ら）。
- 3) 棘融解機序解析：天疱瘡抗体によるDsg3分解部位と、細胞内取り込みとシグナル伝達を検討（青山ら）。
- 4) 診断法・診断拠点の展開：天疱瘡抗原分子の前駆タンパクの臨床的意義（天谷ら、青山ら）。病因性天疱瘡抗体を検出する検査法の提示（岩月、青山ら）。天疱瘡および関連疾患の血清学的診断支援を実施（橋本ら）。
- 5) 臨床試験：抗CD20抗体（リツキサン）の自主臨床試験の実施（天谷、岩月、清水、橋本）。

(膿疱性乾癬)

- 1) 疾患・薬剤感受性遺伝子の解析：GWAS解析から絞りこまれた遺伝子の転写産物と機能について解析する（小澤ら）。治療薬に対する反応性を規定する薬剤感受性遺伝子の解析する（武藤ら）。
- 2) 炎症メディエーター解析：S100ファミリー／RAGEシグナル経路解明を継続する（許、阪口ら）。膿疱性乾癬の炎

症機序の特徴を樹状細胞サブセットと機能から解析（小宮根、佐野ら）。脂質の核内受容体および核内転写系の解析（照井、山西ら）。炎症メディエーターとしての血清YKL-40、S100A8/A9の臨床的意義（山西、岩月ら）。

- 3) TNF α 阻害薬治療の症例集積：膿疱性乾癬に対するTNF α 阻害薬使用例を集積して、有効性と安全性の検証を継続する（小宮根、岩月ら）。
- 4) 顆粒球除去療法（GCAP）の自主臨床試験の総括：完了したGCAP療法の有効性と安全性を検証し、最終年度を目標にGCAP安全使用指針をまとめる（池田、金蔵ら）。

（表皮水疱症）

- 1) 遺伝子型／表現型解析を集積：変異遺伝子を特定し、その機能異常を明らかにして、病態を探究する（清水、西江ら）。変異遺伝子のリードスルー療法や、siRNA療法の可能性を検討する（清水、西江ら）。
- 2) 培養皮膚移植療法の改良：細胞積層法を用いたより生体に近い三次元真皮再生研究を進める。
- 3) 骨髄間葉系幹細胞の生物学的特性：骨髄間葉系細胞が皮膚へ遊走し、分化する機序を科学的に裏付ける。
- 4) 骨髄幹細胞移植治療：骨髄幹細胞移植のプロトコールと、実施前後の支持療法を検討する。海外の実施例を検証しつつ、適応症例、治療効果と副反応を解析し、最大限の安全性を考慮した遺伝子治療を推進する（清水ら、金田ら、小島ら）。
- 5) 骨髄間葉系幹細胞移植：骨髄間葉系幹細胞移植に向けた倫理委員会承認を得て、臨床試験を推進する（玉井、金田ら）。

（魚鱗癬様紅皮症）

- 1) 責任遺伝子と臨床病型の比較検討
- 2) 患者由来iPS細胞の表皮角化細胞分化誘導と異常遺伝子修復の試み
- 3) 治療を目標にした角層機能・恒常性保

持因子の解明

（倫理面への配慮）

疾患別研究参加施設は、各施設の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」、「臨床研究等」の倫理委員会承認を得て研究に着手する。

C. 研究結果

1. 共通研究課題成果

- 1) 全国調査：臨床調査個人票を用いた全国疫学調査を継続的に実施した（黒沢ら）。
- 2) 症例登録：臨床所見、遺伝子解析を含めた臨床データを順次、集積中（皮膚科系班員）。
- 3) 生体試料収集事業と症例登録との連結した知財管理の検討：医薬基盤研究所・難病研究資源バンク、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班（岩月班）と神経皮膚症候群に関する調査研究班（大塚班）が共同して、7疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬、先天性表皮水疱症、先天性魚鱗癬様紅皮症、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症）に関する多施設共同の生体試料収集を可能にするMTA提供総合システムを提案した（武藤ら）。症例登録とリンクさせた遺伝子リファレンスライブラリを段階的に計画中。
- 4) 臨床個人調査票改訂：臨床調査個人票をもとにした全国調査から、より精度の高い、国際的に通用するデータベースを得るために、新たな診断基準・重症度分類を組み入れて臨床調査個人票を改訂した。同時に、申請者の利便性に配慮して、天疱瘡における重症度スコア（PDAI）の自動計算ソフト開発（天谷ら）や、班員による血清・組織診断拠点化を準備している（皮膚科系班員）。
- 5) 診療ガイドライン改訂と英訳化：類天疱瘡診療ガイドラインを作成した（橋本）。天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症では、生物学的製剤や細胞療法の有効性評価を開始し、ガイドラインへの組み入

れを検討中（照井ら、清水ら）。

- 6) 診断技術・情報提供と啓発を継続：班員の施設を中心に、自己免疫水疱症の血清診断（橋本ら）、表皮水疱症の遺伝子診断の依頼に対応し（清水、西江ら）、データを集積してきた。臨床調査個人票の改訂に伴い、診療の負担を軽減し、正確性を向上させるために重症度スコアを自動計算できるソフトを開発中である（天谷、青山）。

平成22年度に作成した8種類の「一般・患者向け」と「医療者向け」パンフレットを全国の主要医療施設、患者団体、公開講座へ配布し、難病情報センターと研究班ウェブサイト上でPDF版として公開した（橋本、岩月、青山）。

- 7) 診療実態調査：班員の施設において平成22年度診療報酬改定で保険収載された「在宅難治性皮膚疾患指導管理料」と「特定保健医療材料」の実施状況を把握した（岩月、青山）。詳細は報告書（担当：青山）に記載した。

2. 疾患別研究成果

（天疱瘡）

- 1) 解明：天疱瘡マウスモデルと Aire ノックアウトマウスを用いて、中枢性免疫学的寛容の破綻機序の一因を解明し、論文報告した（天谷ら）ファージ提示法を用いて天疱瘡抗体エピトープを解析し、棘融解誘導能（病因性）についての解析を実施した（天谷ら）。デスマグレイン分子修飾法を用いて、病因性抗体と前駆タンパク抗体を含む非病原性抗体を区別する方法を考案した。
- 2) 遺伝・病因的解析：GWASに向けてDNA試料を管理・運用する体制を準備した（下村ら）
- 3) 棘融解機序解析：天疱瘡抗体結合に誘導される細胞内シグナルと、デスマグレイン分子の動態解明を進めた（青山ら）。
- 4) 診断法・診断拠点の展開：病因性天疱

瘡抗体を測定するELISA法を改良した（青山、岩月）。全国から依頼に応じて血清診断を実施した（橋本）。

- 5) 臨床試験：難治性天疱瘡に対する抗CD20療法を2症例で実施し、副作用なく、良好な結果が得られた（天谷、谷川、橋本ら）。

（膿疱性乾癬）

- 1) 疾患・薬剤感受性遺伝子の解析：乾癬におけるGWAS結果から、G蛋白連結型受容体遺伝子を含む4個の疾患感受性候補遺伝子解析を実施した（小澤ら）。
- 2) 炎症メディエーター解析：S100A9RのRAGE以外の受容体としてR8 α とR9（仮称）を見出し、S100A8受容体であるR8 β を同定した（許、阪口）。DNAマイクロアレイおよび遺伝子多型解析から、膿疱性乾癬の発症要因として好中球酵素の活性制御に加え、IL8の制御が重要であることが示唆された（武藤）。表皮細胞におけるIL-33の消失が、膿疱化に関連している可能性が示唆された（小宮根）。乾癬モデルマウスを用いた解析により、IL-23/Th17シグナルが表皮細胞・免疫細胞間クロストークを介して乾癬の病態を形成することを明らかにした（佐野）
- 3) TNF α 阻害薬治療の症例集積：膿疱性乾癬に対するTNF α 阻害薬療法の症例を集積し、有効性と安全性の検証を継続中である（小宮根、岩月）。
- 4) 顆粒球除去療法（GCAP）：自主臨床試験を終了し、厚労省へ申請を行った。実施症例における有効性と安全性についてさらに検討を継続しており、適正・安全使用のガイドラインを作成中である（池田、金蔵ら）。

（表皮水疱症）

- 1) 遺伝子型／表現型解析：遺伝子解析と臨床的表現型の関連から、いくつかの新たな遺伝子機能が明らかになった（清水、西江ら）。

- 2) 培養皮膚移植療法の改良：細胞を三次元積層化する新手法を用いて線維芽細胞表面にナノ薄膜を形成し、真皮層を形成することができた（白方）。このモデルを応用し、線維芽細胞層の間に脈管細胞を組み込む真皮再構成を開発中である。
- 3) 間葉系幹細胞の特性解明：c-kit陰性・PDGFR陽性間葉系幹細胞の皮膚への遊走に、SDF-1 α /CXCR4系が関与していることを見出した（金田、玉井ら）。
- 4) 骨髄幹細胞移植治療：臨床試験を実施するためのプロトコール（案）を作成し、安全性向上のためにブスルファン血中濃度測定系を確立した（小島）。
- 5) 骨髄間葉系幹細胞移植：骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究開始に向けて、大阪大学および厚労省との協議を重ね、倫理委員会承認を得た。6症例について臨床試験を開始する準備が整った。

（魚鱗癬様紅皮症）

- 1) 責任遺伝子と臨床病型：先天性魚鱗癬様紅皮症の病因蛋白CYP4F22は、発達過程のヒト表皮の角化開始において重要な役割を果たしている可能性が示唆された（秋山ら）。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は、培養表皮細胞に機械的刺激を加えることにより、PGE2、IL-8、IL-18、IL-33などのマスト細胞活性化因子が産生誘導されること、変異ケラチン導入細胞では正常ケラチン導入細胞にくらべ炎症性サイトカインの産生が高いという結果が得られた（小宮根ら）。表皮細胞に発現するIL-33には新しいsplice variantが存在することが明らかとなった（小宮根ら）。
- 2) 患者由来iPS細胞の表皮角化細胞分化誘導と異常遺伝子修復：患者由来iPS細胞を作成し表皮細胞の誘導を行った。ケラチンマーカーを発現する細胞が誘導されたが、分化の効率、機能解析は今後の課題である（青山）。iPS細胞を用いた異常遺伝子修復や、siRNAやリードス

ルー療法などの解析を検討中（青山）。

- 3) 角層機能・恒常性保持因子の解明：粘着テープ剥離角層サンプルを用いたコルネオデスモソーム構成分子の免疫染色法を開発し、inside-outsideバリア機能におけるtight junction結合の電顕および免疫電顕法を開発した（山本）。魚鱗癬様紅皮症患者の皮膚病変部パラフィン切片のDNAから、病因遺伝子変異の同定が可能であることを示した（山本）。魚鱗癬様紅皮症に対する低分子量ヒアルロン酸ナトリウム（HANa）の効果を検討した（須賀）。

D. 考察

1. 共通研究課題の今後の展開

難病医療推進するために臨床疫学調査は必須であり、永続的に実施し、年次報告を行い、医療行政と情報共有する。

班員による症例登録と、生体試料収集事業を連結した知財（遺伝子リファレンスライブラリーを含む）を構築する必要がある。

国際分類・診断基準に基づく臨床個人調査票改訂と、新規治療を組み入れた診療ガイドライン改訂を順次行っていく。

医療水準の高度化と、診断に必要な専門的検査技術は、一般診療医の診断能力を超えるものであり、その診療支援を目的として班員施設は、難病診療拠点として診断技術を提供し、医療情報提供と啓発を続ける。

2. 疾患別研究の考察

（天疱瘡）

研究計画に従って、動物モデルによる免疫寛容破綻機序の解明、病因性天疱瘡抗体の測定法、診断基準・重症度基準公開・ガイドライン作成。抗CD20抗体療法の自主臨床研究を実施した。平成24年度以降の研究計画として、1) 病因性自己抗体産生に至るまでの過程の解明、2) デスマグレイン3反応性T細胞クローンを用いての免疫寛容破綻機序の解明、3) 病因的抗体や非病因的自己抗体の多

様性の解析、4) 抗デスモグレイン抗体結合による表皮細胞内シグナルと標的分子の細胞内取り込み機序とともに、5) 抗CD20抗体の臨床試験を継続する。

(膿疱性乾癬)

臨床統計調査、疾患・薬剤感受性遺伝子、炎症メディエーターと表皮増殖異常、炎症における樹状細胞の関与を解析した。顆粒球除去療法 (GCAP) の自主臨床試験と申請を完了しており、早期の承認が待たれる。

S100A8/A9蛋白/RAGE経路に加えて新たなS100A8/A9の受容体が特定された。乾癬や膿疱性乾癬における表皮増殖と炎症反応を病的にリンクさせる重要なシグナル経路と思われる。

S100A8/A9とRAGE経路の病態への関与を解明する。TNF α 阻害薬および顆粒球除去療法の適正・安全使用指針の提言。疾患感受性遺伝子のexome解析を導入するための準備を行う。

(表皮水疱症)

疾患動物モデルを用いた治療のシミュレーションが、いよいよ臨床に応用される段階に入りつつある。骨髓間葉系幹細胞治療は、倫理委員会承認を受けた。骨髓幹細胞療法は、医療技術的には実施は可能であるが、対象病型や長期予後とその副反応の慎重な検証をしている。新たな培養皮膚の開発も進められている。

平成24年度以降は、表現型/遺伝子型相関解析をもとに、遺伝子変異の地域分布、生活習慣、生活環境などにおける予防因子、予後悪化要因、合併症出現などの解明を目指す。移植・細胞治療 (骨髓間葉系幹細胞移植、骨髓移植、培養表皮シート) を臨床研究として推進し、さらにsiRNAやリードスルー原理を用いた薬剤療法の可能性についても検討を始めたい。

(魚鱗癬様紅皮症)

魚鱗癬様紅皮症の遺伝子型・表現型相関と、角化異常と炎症反応の解析を進めてきた。角層バリア機能異常の解析をもとに、治療への

応用を進めている。患者由来のiPS細胞を用いた機能解析と変異遺伝子修復の可能性についても着手した。次年度からは、二次調査票の詳細を解析し、臨床疫学像と遺伝子変異をさらに検討し、角化異常機序をオートファジーの視点からも検討する。角層バリア異常の補完療法・医療材料の検討にも取り組む予定である。

E. 結論

稀少難治性皮膚疾患 (天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、魚鱗癬様紅皮症) の克服を目指して、疫学調査、病因・病態解析と自主臨床試験に取り組んできた。同時に、医師・患者双方向の医療情報共有と啓発活動を展開し、医薬基盤研究所とも共同で、生体試料収集と管理・運用を推進してきた。病態や根治的治療についてはなお未解決の問題は多く、次なる研究目標と到達点を設定して、難病医療に寄与するために研究を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表 (平成23年度)

(天疱瘡関連)

- 1) Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S, Yamasaki O, Fujimoto W, Aoyama Y, Iwatsuki K. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol.* 38 : 711-716, 2011.
- 2) Aoyama Y, Moriya C, Kamiya K, Nagai M, Rubenstein D, Iwatsuki K, Kitajima Y : Catabolism of pemphigus foliaceus autoantibodies by high-dose IVIg therapy. *Eur J Dermatol.* 21(1) : 58-61, 2011
- 3) Arakawa M, Dainichi T, Ishii N, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Tsuruta D, Hashimoto T. Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous

- pemphigoid. *Exp Dermatol*. [Epub ahead of print] Sep 3, 2011.
- 4) Hashimoto T, Tsuruta D, Dainichi T, Hamada T, Furumura M, Ishii N. Demonstration of epitope spreading in bullous pemphigoid : results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol* 131(11) : 2175-2177, 2011.
 - 5) Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Fukuda S, Koga H, Imamura K, Kobayashi H, Karashima T, Nakama T, Dainichi T, Hashimoto T. IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 29(4) : 437-442, 2011.
 - 6) Wozniak K, Hashimoto T, Fukuda S, Ohyama B, Ishii N, Koga H, Dainichi T, Kowalewskin C. IgA anti-p200 Pemphigoid. *Arch Dermatol* 147(11) : 1306-1310, 2011.
 - 7) Saleh MA, Ishii K, Kim YJ, Murakami A, Ishii N, Hashimoto T, Schmidt E, Zillikens D, Shirakata Y, Hashimoto K, Kitajima Y, Amagai M : Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients. *J Dermatol Sci*. 62(3), 169-175, 2011.
 - 8) Takahashi H, Kouno M, Nagao K, Wada N, Hata T, Nishimoto S, Iwakura Y, Yoshimura A, Yamada T, Kuwana M, Fujii H, Koyasu S, Amagai M : Desmoglein 3-specific CD4 + T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice. *J Clin Invest*. 121(9) 3677-3688, 2011.
 - 9) Tsunoda K, Ota T, Saito M, Hata T, Shimizu A, Ishiko A, Yamada T, Nakagawa T, Kowalczyk AP, Amagai M : Pathogenic Relevance of IgG and IgM Antibodies against Desmoglein 3 in Blister Formation in Pemphigus Vulgaris. *Am J Pathol*. 179(2), 795-806, 2011.
 - 10) Wada N, Nishifuji K, Yamada T, Kudoh J, Shimizu N, Matsumoto M, Peltonen L, Nagafuchi S, Amagai M : Aire-dependent thymic expression of desmoglein 3, the autoantigen in pemphigus vulgaris, and its role in T-cell tolerance. *J Invest Dermatol*. 131(2), 410-417, 2011.
 - 11) Yokoyama T, Matsuda S, Takae Y, Wada N, Nishikawa T, Amagai M, Koyasu S : Antigen-independent development of Foxp3 + regulatory T cells suppressing autoantibody production in experimental pemphigus vulgaris. *Int Immunol*. 23(6), 365-373, 2011.
- (膿疱性乾癬関連)
- 12) Morizane S, Yamasaki K, Muhleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, Iwatsuki K, Hata T, Gallo RL. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. [Epub ahead of print], 2011.
 - 13) Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, Huh N, Tsuda T, Yamanishi K, Komine M, Iwatsuki K. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Am Acad Dermatol*. 64 : 879-887, 2011.
 - 14) Hayama K, Suzuki Y, Inoue T, Ochiai T, Terui T, Ra C. Gold activates mast cells via calcium influx through multiple H2O2-sensitive pathways including L-type calcium channels. *Free Radic Biol Med*. 50(10) : 1417-28, 2011.
 - 15) Washio H, Fukuda N, Matsuda H, Nagase H, Watanabe T, Matsumoto Y, Terui T. Transcriptional inhibition of hypertrophic scars by a gene silencer, pyrrole-imidazole polyamide, targeting the TGF- β 1 promoter. *J Invest Dermatol*. 131(10) :

- 1987-19995, 2011.
- 16) Sakaguchi M, Huh NH. S100A11, a dual growth regulator of epidermal keratinocytes. *Amino Acids*. 41 : 797-807, 2011.
- 17) Sakaguchi M, Murata M, Yamamoto K, Ono T, Sakaguchi Y, Motoyama A, Hibino T, Kataoka K, Huh NH. TIRAP, an Adaptor Protein for TLR2/4, Transduces a signal from RAGE Phosphorylated upon Ligand Binding. *PLoS ONE*. 6 : e23132, 2011.
- 18) Du G, Kataoka K, Sakaguchi M, Abarzua F, Than SS, Sonogawa H, Makino T, Shimizu T, Huh NH. Expression of REIC/Dkk-3 in normal and hyperproliferative epidermis. *Exp Dermatol*. 20 : 273-277, 2011.
- 19) Murata H, Sakaguchi M, Jin Y, Sakaguchi Y, Futami JI, Yamada H, Kataoka K, Huh NH. A new cytosolic pathway from a Parkinson's disease-associated kinase, BRPK/PINK1 : activation of AKT via MTORC2. *J Biol Chem*. 286 : 7182-7189, 2011.
- 20) Muto M, Deguchi H, Tanaka A, Inoue T, Ichimiya M : Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB1*08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*. 62 : 70-71, 2011.
- 21) Yuki T, Hachiya A, Kusaka A, Sriwiranont P, Visscher MO, Morita K, Muto M, Miyachi Y, Sugiyama Y, Inoue S : Characterization of tight junctions and their disruption by UVB in human epidermis and cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 131 : 744-752, 2011.
- 22) Karakawa M, Komine M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Tada Y, Saeki H, Tamaki K. Duration of remission period of narrowband ultraviolet B therapy on psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. 38 : 655-660, 2011.
- 23) Funakushi N, Yamaguchi T, Jiang J, Imamura S, Kuhara T, Suto H, Ueki R, Kase Y, Kobayashi H, Ogawa H, Ikeda S : Ameliorating effect of Yokukansan on the development of atopic dermatitis-like lesions and scratching behavior in socially isolated NC/Nga mice. *Arch Dermatol Res* 303 : 659-667, 2011
- (表皮水疱症関連)
- 24) Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, Katayama I. The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. [Epub ahead of print] Oct 18, 2011.
- 25) Kaneda Y : Virosome : A novel vector to enable multi-modal strategies for cancer therapy. *Advanced Drug delivery Reviews* In press.
- 26) Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y : The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. *Gene Therapy*, in press.
- 27) Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y : The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. *Gene Therapy*. [Epub ahead of print] Sep 8, 2011.
- 28) Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Ishii M, Otsuru S, Kikuchi Y, Iinuma S, Saga K, Nimura K, Shimbo T, Umegaki N, Katayama I, Miyazaki J, Takeda J, McGrath J, Uitto J, Kaneda Y : PDGFR- α -positive cells in bone marrow are mobilized by

- HMGB1 to regenerate injured epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 108, 6609-6614, 2011.
- 29) Yang L, Hashimoto K, Tohyama M, Okazaki H, Dai X, Hanakawa Y, Sayama K, Shirakata Y. Interactions between myofibroblast differentiation and epidermogenesis in constructing human living skin equivalents. *J Dermatol Sci.* 2011 Nov 12. In press
- 30) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikura A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S. Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts : prospective analysis of 108 cases. *Blood.* [Epub ahead of print] Nov 16, 2011.
- 31) Kojima S, Nakao S, Young N, Bacigalupo A, Gerard G, Hirano N, Maciejewski J, Deeg J, Marsh J, Zhang FK, Lee JW, Ozawa K. The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia. *Int J Hematol.* 93 (6) : 832-7, 2011.
- 32) Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, Wang RN, Kannno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo Km Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I. Extensive gene deletions in Japanese Patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2011 [in press]
- 33) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Koderu Y. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood.* 118 (11) : 3186-3190, 2011.
- 34) Pulsipher MA, Young NS, Tolar J, Ristagno AM, Deeg HJ, Anderlini P, Calado R, Kojima S, Eapen M, Harris R, Scheinberg P, Savage S, Maciejewski JP, Tiu RV, Difronzo N, Horowitz MM, Antin JH. Optimization of Therapy for Severe Aplastic Anemia Based on Clinical, Biological and Treatment Response Parameters : Conclusions of an International Working Group on Severe Aplastic Anemia Convened by the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, March 2010. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17 (3) : 291-9, 2011.
- 35) Ohashi M, Shu E, Nagai M, Murase K, Nakano H, Tamai K, Sawamura D, Hiroka T, Seishima M, Kitajima Y, Aoyama Y. Two cases of recessive dystrophic epidermolysis bullosa diagnosed as severe generalized. *J Dermatol.* 38 (9) : 893-9.2011
- 36) Kawasaki J, Ushio H, Kinoshita H, Fukai T, Niyonsaba F, Takai T, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S : Viral infection induces Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 62 : 131-134, 2011
- (魚鱗癬様紅皮症関連)
- 37) Shukuya R, Hasegawa T, Niwa Y, Okuma K, Ikeda S : Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for eneralized pustular psoriasis. *J Dermatol* 38 : 1130-1134, 2011
- 38) Anh TV, Chen X, Xie Y, Kamijo S, Ushino H, Kawasaki J, Hara M, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H, Takai T : Extracellular Double-Stranded RNA Induces TSLP via an endosome acidification and NF-kB dependent pathway in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 131 : 2205-2212, 2011

- 39) Aung G, Niyonsaba F, Ikeda S, Okumura K : Elafin and secretory leukocyte protease inhibitor stimulate the production of cytokines and chemokines by human keratinocytes via MARK/ERK and NF- κ B activation. *J Dermatol Sci* 63 : 128-131, 2011
- 40) Umemoto H, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Aoyama Y, Oizumi A, Suga Y, Kitagawa Y, Shimizu H. New insight into genotype/phenotype correlations in ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis. *J Dermatol Sci*. 61 (2) : 136-9, 2011
- 41) Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, Akiyama M, Shimizu H, Masuda K, Izu K, Teye K, Tsuruta D, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. Novel ATP-binding cassette, subfamily A, member 12 (ABCA12) mutations associated with congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol*. [Epub ahead of print] Jul 5, 2011.
- 42) Sasaki K, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Miyamura Y, Sato M, Shimizu H. CYP4F22 is highly expressed at the site and onset of keratinization during human skin development. *J Dermatol Sci* (in press)
- 43) Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Miyamura Y, Sakai K, Tanaka S, Shimizu H. AKT plays an anti-apoptotic role in ABCA12-deficient keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 131 : 1942-1945, 2011.
- 44) Igawa S, Kishibe M, Murakami M, Honma M, Takahashi H, Iizuka H, Ishida-Yamamoto A. Tight junctions in the stratum corneum explain spatial differences in corneodesmosome degradation. *Exp Dermatol*. 20 (1) : 53-7, 2011.
- 45) Ishida-Yamamoto A, Igawa S, Kishibe M. Order and disorder in corneocyte adhesion. *J Dermatol*. 38 (7) : 645-54, 2011.
- 46) Ishida-Yamamoto A, Kishibe M. Involvement of corneodesmosome degradation and lamellar granule transportation in the desquamation process. *Med Mol Morphol*. 44 (1) : 1-6, 2011.
- 47) Ogawa E, Owada Y, Ikawa S, Adachi Y, Egawa T, Nemoto K, Suzuki K, Hishinuma T, Kawashima H, Kondo H, Muto M, Aiba S, Okuyama R : Epidermal FABP (FABP5) regulates keratinocyte differentiation by 13 (s) -HODE-mediated activation of the NF- κ B signaling pathway. *J Invest Dermatol* 131 : 604-612, 2011.
- 48) Kitajima Y, Nagai M, Aoyama Y. Classification of keratinizing disorders based on histological & ultrastructural studies. The color atlas of disorders of keratinization. p33-41 second edition Kyowa kikaku. 59 (3) : 170-5, 2011.

学会発表 (平成23年度)

主要国際学会発表および国際共同研究を抜粋して記載する。

(天疱瘡関連)

- 1) Hashimoto T. IgA autoantibodies in pemphigus. 2nd Von Behring-Rontgen Symposium "Pemphigus-from autoimmunity to disease", Giessen, 2011. 3. 18-19.
- 2) Yoshida K, Kubo A, Yokouchi M, Ishii K, Kawasaki H, Ebihara T, Ohyama M, Nagao K, Amagai M : Human epidermal tight junctions are functional and allow penetration of activated Langerhans cell dendrites. The 70th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology, Phoenix, Arizona, USA, 2011. 5. 4-7.
- 3) Fukuda S, Ishii N, Kwesi T, Sogame R, Hamada T, Ono F, Ishikawa T, Sakaguchi S, Dainichi T, Karashima T, Tsuruta D, Nakama T, Hashimoto T. IgG autoantibodies to human desmocollins 1-3 in paraneoplastic pemphigus without anti-desmo-